

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61M 1/34	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/04559 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Februar 1995 (16.02.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02644 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. August 1994 (10.08.94) (30) Prioritätsdaten: A 1599/93 10. August 1993 (10.08.93) AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: FALKENHAGEN, Dieter [DE/AT]; Stockerauer Strasse 52, A-2104 Spillern (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHIMA, Heinrich [AT/AT]; Körnergasse 7/9, A-1020 Wien (AT). LOTH, Fritz [DE/DE]; Mahlower Strasse 211, D-14513 Teltow (DE). (74) Anwälte: FUCHS, Jürgen, H. usw.; Abraham-Lincoln-Strasse 7, D-65189 Wiesbaden (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: ARRANGEMENT FOR REMOVING SUBSTANCES FROM LIQUIDS, IN PARTICULAR BLOOD

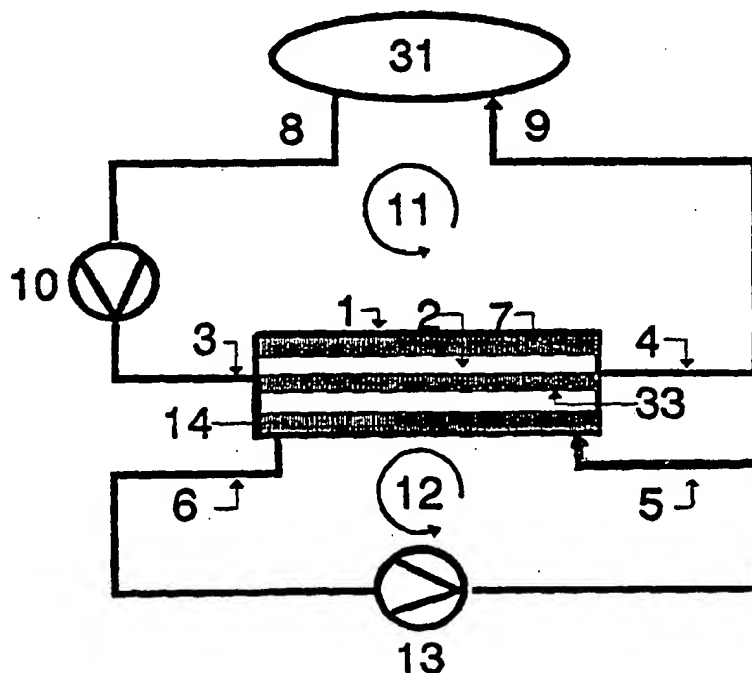
(54) Bezeichnung: ANORDNUNG ZUR ELIMINATION VON SUBSTANZEN AUS FLÜSSIGKEITEN, INSBESONDERE BLUT

(57) Abstract

An arrangement for removing substances has a membrane filter and is used in blood purification processes and in chemical and biotechnological separation processes. The liquid containing the substances to be removed flows through a membrane filter (1). A purifying suspension that contains substance-binding particles (14) flows through the secondary side (7) of the membrane filter (1). A pump (25) feeds the purifying suspension through the secondary side (7) of the membrane filter (1) and thus causes locally different positive and negative transmembrane pressure differentials. A local liquid exchange results that puts the active substances in contact with the particles (14). As the volume of purifying suspension in the secondary circuit (12) is held constant, the average transmembrane pressure is equalised.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Anordnung zur Elimination von Substanzen mit einem Membranfilter, wobei die Anwendung in Blutreinigungsverfahren sowie in der chemischen und biotechnologischen Trenntechnik vorgesehen ist. Die die Substanzen enthaltende Flüssigkeit wird dabei durch ein Membranfilter (1) geleitet, dessen Sekundärseite (7) von einer Reinigungssuspension durchflossen wird, die die Substanzen bindenden Partikel (14) enthält. Eine Pumpe (25) treibt die Reinigungssuspension durch die Sekundärseite (7) des Membranfilters (1) und bewirkt so lokal unterschiedliche positive und negative transmembrane Druckdifferenzen, wodurch ein lokaler Flüssigkeitsaustausch stattfindet und dadurch die Wirkstoffe mit den Partikeln (14) in Kontakt kommen. Da das Volumen der Reinigungssuspension im Sekundärkreislauf (12) konstant gehalten wird, kommt es zu einem Ausgleich des mittleren transmembranen Drucks.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Anordnung zur Elimination von Substanzen aus Flüssigkeiten, insbesondere Blut

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Anordnung zur Elimination von Substanzen aus Flüssigkeiten, insbesondere Blut, die mindestens einen an einen ersten Kreislauf, der die zu behandelnde Flüssigkeit aufweist, anschließbaren Membranfilter umfaßt, in dessen Sekundär- bzw. Filtratseite eine Adsorbentien enthaltende Suspension vorliegt, um die durch die Membran gelangenden Substanzen zu binden.

Die Elimination von pathophysiologisch relevanten Substanzen kann mit extrakorporalen Systemen durchgeführt werden, wobei Membranfilter und Adsorptionsverfahren zum Einsatz kommen. Zu diesen Verfahren zählen insbesondere die Hämodialyse, die High-Flux-Hämodialyse, die Hämofiltration, die Membranplasmaseparation, Hämo-perfusion und die Plasmaperfusion. Für spezielle Anwendungen, wie z.B. die Therapie des Leberversagens, sind auch hybride Systeme unter Einschluß von speziellen Zelltypen, wie z.B. Hepatozyten, in der klinischen Erprobung. Beispiele für die Anwendung derartiger Therapieverfahren sind die chronische Niereninsuffizienz, akute exogene Intoxikationen, akute und chronische Leberinsuffizienz, der Endotoxinschock, metabolische Störungen, wie Hyperlipidämien und Autoimmunerkrankungen. Bei den derzeit bekannten pathophysiologisch relevanten Substanzen handelt es sich um ein umfassendes Spektrum verschiedener Substanzen mit unterschiedlichen chemischen (protein-lipid - wassergebunden, hydrophil, hydrophob) bzw. physikalischen

Eigenschaften (Molekülgröße, Molekulargewicht), weshalb verschiedene Verfahren zur Anwendung kommen müssen.

Um Substanzen, wie z.B. LDL-Cholesterol, Endotoxine, Antikörper, Antigene, protein/lipidgebundene Stoffe selektiv zu eliminieren, werden vorzugsweise adsorptionsgeschützte Verfahren angewandt. Nachteile derartiger Systeme sind:

- Schwierigkeit des Einsatzes in Form unmittelbar blutkontaktierender Systeme aufgrund der Blutverträglichkeits-Problematik, insbesondere bei feinteiligen Adsorbentien;
- Bei Plasmaperfusion, wie sie in Abb. 1 dargestellt ist, wird ein Filtrat aus dem Filter 1 über den Auslaß 6 in den Sekundärkreis 12 durch eine Pumpe 13 abgepumpt. Das filtrierte Plasma fließt sodann durch eine Kapsel 41, die die Wirkstoffe bindenden Partikel enthält, sodann fließt das gereinigte Plasma in den Primärkreis 11 und den Patienten 31 zurück. Dieses Verfahren bedingt einen hohen ökonomischen bzw. technologischen Aufwand, da aufgrund der begrenzten Bindungskapazität der Partikel die Kapsel 41 unter klinisch erforderlichen Bedingungen während des Einsatzes getauscht oder regeneriert werden muß.
- Während aufgrund der größeren aktiven Gesamtoberfläche die Verwendung möglichst kleiner Partikel anzustreben ist, führt die Verwendung derartiger kleiner Partikel in Kapseln 41 zu hohen Packungsdichten und damit zu hohen Flußwiderständen, die einen sehr hohen Druckabfall zwischen Einlaß 42 und Auslaß 43 bedingen.
- Darüber hinaus kommt es aufgrund der Plasmaentnahme im Filter 1 zu einer Eindickung des Blutes in der Nähe des Membranfilter-Auslasses 4 mit den damit verbundenen Risiken der Thrombenbildung.

- Da eine verlässliche mechanische Bindung der Partikel in der Kapsel 41 üblicherweise nicht garantiert werden kann, ist aus Sicherheitsgründen ein weiteres Filter vor dem Einlaß 9 in den Patienten vorzusehen.
- Bei Verwendung von Adsorbermaterialien enthaltenden Suspensionen wird bei den bekannten Verfahren (z.B. Biologic DT, PCT WO93/15825 Ash und US-Patent 5.078.885, Matsumura) vorrangig auf diffusiv ausgelegte Prinzipien Bezug genommen. Dabei werden entweder selektive Verfahren, wie die Anwendung asymmetrisch aufgebauter Membranen in Verbindung mit entsprechend geformten und daher sehr aufwendigen Adsorber-Partikeln vorgeschlagen oder die Verwendung aufwendiger Pumpsysteme zur pulsatilen Beförderung und Umwälzung der Suspension erörtert. Beide Verfahren sind mit hohen Kosten verbunden.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Anordnung der eingangs erwähnten Art zur Verfügung zu stellen, mit der die aus der Flüssigkeit, insbesondere Blut, zu entfernenden Substanzen mit hoher Selektivität und hoher Adsorptionsleistung entfernt werden.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt dadurch, daß zur Erzielung einer Zirkulation der die Adsorbentien enthaltenden Suspension eine Pumpe im Sekundärkreislauf vorgesehen ist, Mittel zur Erzeugung regional auftretender unterschiedlicher positiver und negativer Transmembrandrücke vorgesehen sind, die lokal unterschiedliche Flüssigkeitsaustauschvorgänge ermöglichen, und daß das Volumen des Sekundärkreislaufs bilanziert gehalten ist.

Bei der erfindungsgemäßen Anordnung wird das die zu eliminierenden Substanzen enthaltende Medium, insbesondere Blut, durch einen Membranfilter, insbesondere Plasmafilter oder Hämofilter, geleitet, der einerseits in eine Blutkammer und andererseits in eine Filtratkammer unterteilt

ist. Dabei ist die Blutkammer die Primärseite, der üblicherweise Blut mit einer ersten Pumpe (peristaltischen Pumpe) zugeführt wird.

Die Filtratkammer, die die Sekundärseite bzw. die Filtratseite darstellt, ist mit einer Reinigungssuspension beaufschlagt, die Partikel aufweist, die die zu entfernenden Substanzen binden können. Diese Flüssigkeit weist üblicherweise weiterhin Elektrolyte in isotonischer Zusammensetzung auf.

Demzufolge wird also die Reinigungssuspension mit der Fördergeschwindigkeit einer zweiten Pumpe, die in den Sekundärkreislauf eingeschaltet ist, durch die Filtratkammer des Membranfilters hindurchgeführt.

Erfindungswesentlich ist weiterhin ein Mittel zur Erzeugung regional auftretender unterschiedlicher positiver und negativer Transmembrandrücke an der Membran. Dies läßt sich am besten an sog. High-Flux-Membranen durchführen, die in einer Vielzahl von Ausführungsformen am Markt sind. Diese zeichnen sich durch eine hohe Wasserdurchlässigkeit in Abhängigkeit von der Oberfläche der Membran, dem Druck und der Behandlungszeit aus. Derartige High-Flux-Filter haben für Wasser bei der Raumtemperatur eine Durchlässigkeit in einer Größenordnung von $15-20 \text{ ml/h} \times \text{m}^2 \times \text{mmHg}$ und mehr.

Aufgrund des Strömungsverhaltens der Reinigungssuspension an der Außenseite der üblicherweise als Hohlfaser ausgebildeten Membranfilter kommt es zu einem Druckabfall von der Eingangsseite zur Ausgangsseite der Filtratkammer, was zur Folge hat, daß bei ausreichend hohem Eingangsdruck, der durch die Fördergeschwindigkeit und den Strömungswiderstand des Mediums in der Filtratkammer im wesentlichen bestimmt wird, Flüssigkeit durch die Poren der Membran hindurch in die Blutbahn gedrückt werden.

Üblicherweise ist das Sekundär volumen konstant, was zur Folge hat, daß auf der gegenüberliegenden Seite die gleichen Verhältnisse in umgekehrter Folge vorliegen, d. h. es kommt zu einer Rückfiltration (back filtration) des vorher durch die Membran geförderten Flüssigkeitsvolumens.

Vorteilhafterweise wird der Membranfilter im Gegenstrom betrieben, d.h. die beiden Flüssigkeiten werden durch die jeweilige Kammer in entgegengesetzter Richtung hindurchgefördert. Insofern treten jeweils am Eingang der Kammer positive Drücke auf, die am Ausgang der Kammer mit negativen Drücken korreliert sind. Bei der Reinigung von Blut führt dies dazu, daß Blutplasma zusammen mit den zu eliminierenden Substanzen auf der Bluteingangsseite durch die Membran hindurch in die Filtratseite gelangt, dort von den zu entfernenden Substanzen befreit wird und auf der gegenüberliegenden Seite wiederum wegen der Bilanzierung in den Blutkreislauf zurückkehrt.

Insofern ist es ebenfalls erfindungswesentlich, daß das Volumen des Sekundärkreislaufs bilanziert gehalten wird, was üblicherweise durch eine Konstanthaltung des Volumens des Sekundärkreislaufs erfolgt.

Vorteilhafterweise ist die Pumpe im Sekundärkreislauf mit dem Mittel zur Erzeugung unterschiedlicher Transmembrandrücke kombiniert, was dadurch erfolgt, daß die Pumpe mit relativ hohen Förderraten von 0,5-6 l/min, vorzugsweise 1-3/l mit den entsprechenden Eingangsdrücken betrieben wird.

Weiterhin ist vorteilhafterweise die zur Förderung der Suspension im Sekundärkreislauf vorgesehene Pumpe eine Zentrifugalpumpe, die sich durch eine niedrige mechanische Scherbelastung gegenüber den suspendierten Adsorptionspartikeln auszeichnet. Es kommt daher nur zu einer minimalen mechanischen Schädigung dieser Partikel beim Umpumpen.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform ist neben einem ersten Membranfilter ein zweiter Membranfilter in Reihe geschaltet, so daß die beiden Blutkammern bzw. Filtratkammern nacheinander von Blut bzw. Reinigungssuspension durchflossen werden. Diese Anordnung führt zu einer Erhöhung der Eliminationsleistung, insofern, als in die Verbindungsleitung zwischen den Filtern auf der Filtratseite eine einstellbare Klemme als weiteres Mittel zur Erzeugung unterschiedlicher Transmembrandrücke eingeschaltet sein kann.

Wie bereits vorstehend erwähnt, ist im Sekundärkreislauf eine Bilanziervorrichtung vorgesehen, mit der die zuzuführenden und abzuführenden Flüssigkeitsmengen gegeneinander bilanziert werden können. Eine solche Bilanziervorrichtung kann beispielsweise zwei gleichartig betriebene Fördereinrichtungen (Pumpen) aufweisen, von denen die eine im Zuführungsast und die andere im Abführungsast des Kreislaufs vorgesehen ist. Diese Pumpanordnung (beispielsweise eine Doppelschlauchpumpe) kann gleiche Mengen an Reinigungssuspension zu- und abführen. Andererseits kann jedoch aber auch ein Bilanzkammersystem zur Anwendung kommen, wie sie beispielsweise in der DE-28 38 414 beschrieben ist und in zahlreichen bilanzierten Hämodialysevorrichtungen zum Einsatz kommt.

Es ist bevorzugt, wenn die Reinigungssuspension nur so lange durch den Sekundärkreislauf hindurchgeführt wird, bis ihre Eliminationsleistung nahezu verbraucht ist. Dabei soll sich verbrauchte Reinigungssuspension möglichst nicht mit frischer Reinigungssuspension vermischen, was vorteilhafterweise durch ein Sperrventil erfolgt, das eine Durchmischung verhindert. Zusätzlich kann eine Pumpe zur Beschleunigung des Austauschs vorgesehen sein.

Sämtliche mit der biologischen Flüssigkeit, vorzugsweise Blut, in Berührung kommenden Teile sind nur für den einmaligen Verbrauch bestimmt (sog. Disposables), wobei beispielsweise die im Sekundärkreislauf eingesetzte

Pumpe(n) aus einem wiedereinsetzbaren Antriebsteil und einem zur einmaligen Verwendung bestimmten Pumpenkopf bestehen.

Die erfindungsgemäße Anordnung verfügt weiterhin vorteilhafterweise über Detektoren zur Erkennung von Defekten des Filters, die in die Flüssigkeit des Primärkreislaufs gelangten. Zu solchen Detektoren gehören Ultraschalldetektoren, photooptische Sensoren, die eine photooptisch detektierbare Substanz ermitteln können, Magnetsensoren, die magnetisch aktive Substanzen ermitteln können, und dergleichen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist ein Maschenfilter nach dem Auslaß der Primärseite des Membranfilter geschaltet, um infolge eines Defekts durchgelassene Adsorptionspartikel sicher vor dem Eindringen in die Blutbahn eines Patienten zurückzuhalten.

Des weiteren kann im Primärkreislauf nach dem Auslaß der Primärseite des Membranfilters ein magnetisches Feld aufgebracht werden, was magnetisch aktive Substanzen, die in der Reinigungssuspension als Partikel vorgesehen sind, ablenkt, sofern diese Partikel bei einem Defekt des Membranfilters auf die Primärseite gelangt sind.

Es ist weiterhin vorteilhaft, wenn jeweils auf der Einlaß- und Auslaßseite der Kammern des Membranfilters Drucksensoren angebracht sind, so daß sich ohne weiteres der Transmembrandruck (TMP) über die gesamte Membran hinweg ermitteln läßt und damit auch die zweite Pumpebene, das Mittel zur Erzeugung unterschiedlicher Membrandrücke in vorbestimmter Weise steuern läßt.

Die in der Reinigungssuspension vorgesehenen Partikel sind entsprechend den zu eliminierenden Substanzen angepaßt. So läßt sich beispielsweise die erfindungsgemäße Anordnung besonders vorteilhaft zur Entfernung von

Endotoxinen oder anderen Mediatoren einschließlich Zytokine, wie dem Tumor-Negrose-Faktor oder Interleukin 1, einsetzen. Die Partikel verfügen dabei über eine hohe Adsorptionskapazität, die durch eine hohe gutsmengenbezogene Oberfläche gekennzeichnet ist. Besonders vorteilhaft werden sog. Mikrokugeln (Microspheres) eingesetzt, die üblicherweise einen Durchmesser von 5-50 μm aufweisen.

Will man nun Endotoxine aus Plasma entfernen, so ist zu berücksichtigen, daß diese aufgrund ihrer Phosphatgruppen im physiologischen Milieu (Blut-pH 7,36-7,44) geladen sind, so daß Adsorbermatrices mit kationischen Substituenten vorteilhafterweise eingesetzt werden. Besonders zweckmäßig sind Cellulose Beads, die mit kationischen Substituenten modifiziert sind, beispielsweise mit Diethylaminoethyl-, (DEAE)-Gruppen oder mit Polyethylenimin-Gruppen (PEI) modifiziert sind.

In einem ganz anderen klinischen Bereich, der Therapie von Hyperlipidämien, kann die erfindungsgemäße Technologie zur LDL-Adsorption eingesetzt werden. Auch hier können Cellulose-Beads, vorteilhafterweise mit einem Durchmesser um 5 μm zur Anwendung kommen.

Des weiteren lassen sich auch natürliche Zellen, wie Fibroblasten und dergleichen ohne weiteres für die erfindungsgemäßen Zwecke einsetzen, da sie keinerlei metabolische oder auch morphologische Schädigung nach einem 5-stündigen Durchlauf im Sekundärkreislauf aufweisen.

Festzustellen ist, daß es für den Erfolg der erfindungsgemäßen Anordnung nur darauf ankommt, daß die Reinigungssuspension bilanziert durch die Sekundärkammer des Membranfilters hindurchgepumpt wird, und zwar mit einem solchen Eingangsdruck, daß auf der einen Seite des Filters filtrierte Reinigungssuspension in die Blutkammer überführt wird und auf der anderen Seite das gleiche Volumen Plasma in die Filtratseite transportiert wird.

Die Zeichnung erläutert in Verbindung mit den nachstehend genannten Ausführungsbeispielen die Erfindung.

Es zeigen

- Abb. 1 eine Plasmaperfusionsanordnung,

- Abb. 2 eine erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Anordnung zur Elimination von Substanzen aus Blut,

- Abb. 3 eine zweite Ausführungsform der erfindungsgemäßen Anordnung in schematischer Darstellung,

- Abb. 4 die prinzipielle Anordnung eines Detektors zur Erfassung magnetisch aktiver Partikel,

- Abb. 5 und 6 im Querschnitt jeweils einen Hohlfadenmembranfilter mit gleicher Verteilung der Hohlfäden innerhalb des Gehäuses,

- Abb. 7 eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Anordnung in schematischer Darstellung mit zwei Membranfilter und

- Abb. 8-10 jeweils Diagramme von Untersuchungen mit der erfindungsgemäßen Anordnung, wobei auf der Ordinate die Mengen der zu entfernenden Substanz und auf der Abszisse die Zeit aufgetragen ist.

Abb. 2 zeigt die wesentlichen Elemente der Erfindung: Der Primärkreislauf 11 der Vorrichtung führt das venös oder arteriell entnommene Blut des Patienten 31 bzw. die zu reinigende Flüssigkeit über einen Schlauch 8 zum Einlaß 3 der Primärseite 2 des Membranfilters 1 und weiter vom Auslaß 4 des Membranfilters 1 über einen Schlauch 9 zum Patienten bzw. Rezipienten zurück. Zur Aufrechterhaltung bzw. Erhöhung des Flusses im Primärkreislauf

kann eine Pumpe 10 vorgesehen sein. Der Sekundärkreis 12 der Vorrichtung ist mit einer Reinigungssuspension gefüllt, die die Wirkstoffe bindenden Partikel 14 enthält, wobei die der Suspension zugrundeliegende Trägerflüssigkeit ihrerseits bindende Wirkung haben kann und darüber hinaus weitere Wirkstoffe, wie beispielsweise in an sich bekannter Weise Albumin, enthalten kann. Die Reinigungssuspension wird von einer Pumpe 13 durch den Sekundärkreislauf 12 getrieben, wobei diese Pumpe die Suspension bzw. ihre Partikel 14 weder mechanisch noch thermisch/chemisch schädigen darf, indem eine Pumpe mit in an sich bekannter Weise minimierter Scherbeanspruchung eingesetzt wird. Dies kann insbesondere mit Zentrifugalpumpen erreicht werden. Die Pumpe fördert die Reinigungssuspension durch den Einlaß 5 der Sekundärseite 7 in das Membranfilter 1, aus dem die Reinigungssuspension durch den Auslaß 6 wieder austritt. Aufgrund der Flüsse und Strömungswiderstände des Membranfilters kommt es sowohl auf der Primärseite 2 wie auch der Sekundärseite 7 zu Druckdifferenzen zwischen dem Einlaß 3 und Auslaß 4 der Primärseite wie auch dem Einlaß 5 und Auslaß 6 der Sekundärseite. Dadurch tritt eine lokal unterschiedliche transmembrane Druckdifferenz zwischen Primär- und Sekundärseite auf, die in Nähe von primärem Einlaß 3 und sekundärem Auslaß 6 von der Primärseite zur Sekundärseite gerichtet (als positiv bezeichnet) und in der Nähe von sekundärem Einlaß 5 und primärem Auslaß 4 von der Sekundärseite zur Primärseite gerichtet (als negativ bezeichnet) ist. Damit kommt es zu einem Austausch von der die Filtermembran 33 durchdringenden Wirkstoffen enthaltende Flüssigkeit zwischen Primär- und Sekundärseite. Wird das zirkulierende Volumen der Reinigungssuspension des Sekundärkreislaufs 11 konstant gehalten, kann es im stationären Zustand zu keiner dauerhaften Volumensverschiebung kommen, da beispielsweise ein übermäßiger Übertritt von Flüssigkeit auf die Primärseite 2 zu einem Unterdruck auf der Sekundärseite 7 und damit wieder zu einem Übertritt von Flüssigkeit auf die Sekundärseite 7 führen würde. Das hat zur Folge, daß bei Konstanzhaltung des

Volumens im Sekundärkreislauf 12 der mittlere transmembrane Druck Null betragen muß.

Gleichzeitig lassen sich die lokalen transmembranen Druckdifferenzen sowohl durch eine Erhöhung des Flusses im Primärkreislauf 11 wie auch durch Erhöhung des Flusses im Sekundärkreislauf 12 erhöhen, was den Flüssigkeitsaustausch und damit die Eliminationsrate steigert. Die für eine wirksame Filtration vorgesehenen lokalen Druckgradienten liegen für medizinische Anwendungen zwischen 1 und 20 kPa. Bei Anwendung in der chemischen und biotechnologischen Trenntechnik können auch höhere lokale Druckgradienten vorgesehen sein. Anstatt des in der Abbildung 2 dargestellten Gegenstromprinzips, in dem die Flüsse auf Primärseite und Sekundärseite entgegengesetzt gerichtet sind, kann auch das Mitstromprinzip mit Flüssen gleicher Richtung zur Anwendung kommen.

Durch die Erzeugung dieser lokal unterschiedlichen Druckgradienten unterscheidet sich die neue Erfindung grundsätzlich von bekannten Geräten (z.B. BioLogicDT®) bei denen eine Suspension ohne ausreichende Geschwindigkeit zur Erzeugung derartiger Gradienten befördert wird.

Abb. 3 zeigt die Vorrichtung mit möglichen Erweiterungen zur Verbesserung der Effizienz und Sicherheit.

Für den Ersatz von mit Wirkstoff gesättigter Reinigungssuspension kann eine Vorrichtung vorgesehen sein, die die Reinigungssuspension entweder kontinuierlich mit gleichmäßig laufenden Pumpsystemen oder diskontinuierlich erneuert. Um das Volumen im Sekundärkreislauf 12 konstant zu halten, kann dabei eine Doppelschlauchpumpe 20 oder ein anderes Pumpsystem mit zwei gleichartigen Förderungseinrichtungen vorgesehen sein, die neue Reinigungssuspension aus einem Reservoir 16 und einer Zuleitung 17 in den Sekundärkreislauf 12 pumpt und aus diesem die vorher verwendete

Reinigungssuspension durch die Ableitung 18 in ein Reservoir 29 für verbrauchte Reinigungssuspension befördert. Anstelle der Doppelschlauchpumpe kann auch eine Anordnung von Ventilen im Zufluß 17 und Abfluß 18 vorgesehen sein, wobei zusätzlich eine einzelne Pumpe zur Beschleunigung des Austauschs vorgesehen sein kann. Zur Verminderung der Durchmischung von alter und neuer Reinigungssuspension kann darüber hinaus ein Sperrventil 19 vorgesehen sein, das während des dann diskontinuierlich durchzuführenden Austauschs eine Rezirkulation im Sekundärkreislauf 12 verhindert. Darüber hinaus können zur Verbesserung der Genauigkeit der Bilanzierung an sich bekannte Einrichtungen, wie Gewichts- Volumensmeßgeräte oder Bilanzkammern oder Zu- und Abflußpumpen mit gleichem Fördervolumen vorgesehen sein.

Um bei klinischer Anwendung eine Kontamination der Vorrichtung durch Wiederverwendung und dadurch folgende Schäden am Patienten 31 zu vermeiden, sind alle mit dem Blut oder der Reinigungssuspension in Kontakt kommenden Teile üblicherweise als Einmalartikel zur einmaligen Verwendung ausgelegt. Dies wird bei der Pumpe durch eine Aufteilung in einen einmal zu verwendenden Pumpenkopf 25 und einen wiederverwendbaren Antrieb 26 realisiert, die in bekannter Weise magnetisch gekoppelt oder über eine gedichtete Welle miteinander verbunden sind.

Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, ist bei einem Fehler des Membranfilters 1, wie beispielsweise Ruptur einer Membran, ein Eintritt von Partikeln 14 in den Blutkreislauf und damit den Primärkreislauf 11 zu vermeiden oder muß zumindest erkannt werden. Sind die Partikel 14 beträchtlich größer als die Blutbestandteile, kann dies in bekannter Weise durch ein Maschenfilter 24 realisiert werden, das die Partikel 14 an einem Eintritt in den Patienten 31 hindert. Sind die Partikel 14 von ähnlicher Größenordnung wie die Blutbestandteile, sollte ein Detektor 23 im Primärkreislauf vorgesehen sein, um die Vorrichtung abschalten zu können.

Dieser Detektor kann entweder in an sich bekannter Weise für eine Erkennung von Inhomogenitäten im Blut mit Ultraschall ausgelegt sein oder photooptisch sensitiv sein, wobei dann die Reinigungssuspension mit einem durch den Detektor erkennbaren Stoff (Farbstoff bzw. im sichtbaren und/oder unsichtbaren Bereich absorbierenden, luminiszierenden, fluoreszierenden oder phosphorisierenden Stoff) gefärbt sein muß. Eine weitere Möglichkeit zum Ausfiltern von Partikeln 14 besteht im Anlegen eines Magnetfeldes bei Verwendung magnetisch aktivierbarer Anteile in den Partikeln 14. Das Magnetfeld treibt dann allfällig in den Primärkreislauf 11 gelangende Partikel 14 in die Fangvorrichtung 30, wo sie zurückgehalten werden. Eine derartige Fangvorrichtung kann auch im Sekundärkreislauf vorgesehen sein.

Weiters kann im Sekundärkreislauf 12 ein an sich bekannter Detektor 22 zur Erkennung von Erythrozyten und/oder von freiem Hämoglobin vorgesehen sein. Das Auftreten von Erythrozyten im Sekundärkreislauf würde auf Membranrupturen hinweisen, während freies Hämoglobin durch Zerstörung von Erythrozyten, beispielsweise aufgrund zu hoher Druckdifferenzen, entsteht. Um zu hohe Druckdifferenzen zu vermeiden, können in den Zuleitungen und/oder Ableitungen 3,4,5,6 des Membranfilters 1 Drucksensoren 27 vorgesehen sein. Diese können mit Anzeigegeräten verbunden sein, um dem Anwender Hinweise zur Einstellung der Pumpgeschwindigkeiten und über den Zustand des Membranfilters 1 (beispielsweise der Filtrationsrate) oder anderer Teile der Vorrichtung zu geben. Diese Einstellung der Pumpgeschwindigkeit kann auch mit einer automatischen Regeleinrichtung 28 zur Unterstützung des Anwenders versehen sein.

Um eine Ungleichverteilung der Partikel in der Reinigungssuspension und insbesondere im Reservoir 16 zu vermeiden, kann weiters eine Vibrations- oder Schwenkvorrichtung vorgesehen sein.

Für besondere Anwendungen, wie den Ersatz von eliminierten Substanzen durch therapeutisch indizierte Substanzen, wie beispielsweise Albumin, kann die Reinigungssuspension mit derartigen therapeutischen Substanzen beaufschlagt werden. Weiters kann durch ein absichtlich herbeigeführtes Ungleichgewicht zwischen Zufuhr und Abfuhr der Reinigungssuspension in den und vom Sekundärkreislauf 12 ein Flüssigkeitstransfer aus oder in den Patienten 31 herbeigeführt werden, wenn dies beispielsweise zur Volumenssubstitution von Blutverlusten oder zur Reduktion von Ödemen zweckmäßig erscheint.

In Abb. 4 ist eine Ausführungsform eines Detektors 23 dargestellt, der in Form einer Spule 36 um den Schlauch 9 herumgewickelt ist, um magnetisch aktive Partikel zu erfassen. Diese Partikel induzieren eine Spannung in der Spule 36, wenn sie diese passieren.

Zur Erhöhung der Empfindlichkeit kann der Schlauch bzw. die Leitung durch den Detektor 23 mit kleinerem Durchmesser als der Rest der Leitungen der Primärseite 11 ausgeführt sein, um durch die dann höhere Fließgeschwindigkeit eine Verbesserung der Empfindlichkeit zu erreichen.

Des weiteren kann die Empfindlichkeit verbessert und die Störsicherheit erhöht werden, wenn mehrere derartige Spulen 36 hintereinander um den Schlauch herum bzw. neben dem Schlauch 9 zur Erfassung von Störfeldern vorgesehen sind.

In Abb. 5 und 6 sind Ausführungsformen von Membranfiltern 1 im Querschnitt dargestellt, bei denen die hohlfaserartig ausgebildeten Membranen ungleichmäßig über die Innenfläche des Gehäuses 34 verteilt sind.

Gemäß Abb. 5 ist neben den Hohlfadenmembranen 33 eine einzelner freier über die gesamte Länge des Membranfilters 1 sich erstreckender Kanal 35 vorgesehen, der den freien Durchlauf der Reinigungssuspension gewährleistet.

Andererseits kann aber auch gemäß der in Abb. 6 gezeigten Ausführungsform eine Mehrzahl von freien Kanälen 37 zwischen den Hohlfadenmembranen 33 vorgesehen sein.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Anordnung ist in Abb. 7 dargestellt, die sich von der Ausführungsform gemäß Abb. 1 lediglich dadurch unterscheidet, daß anstelle von einem Membranfilter zwei Membranfilter 1,1a vorgesehen sind, die untereinander durch eine Verbindungsleitung 44 für den Primärkreislauf und eine Verbindungsleitung 45 für den Sekundärkreislauf in Strömungsverbindung sind. Besonders vorteilhaft ist in der letztgenannten Verbindungsleitung 45 eine regulierbare Klemme 46, was durch den Pfeil angezeigt ist, vorgesehen, so daß stromauf der Klemme ein bestimmter Überdruck einstellbar ist, der mit einem entsprechenden Unterdruck in dem Plasmafilter 1 wegen der Bilanzierung des Sekundärkreislaufs korreliert ist. Es kommt daher im Membranfilter 1 in vorbestimmter Weise zu einem Transfer eines bestimmten Plasmavolumens in die Sekundärkammer, wo dann die Elimination der zu entfernenden Substanzen stattfindet. In dem zweiten Membranfilter 1a wird dann das gleiche Volumen in den Blutkreislauf 4 zurückgeführt. Aufgrund der Regelbarkeit der Klemme 46 können daher exakt die zu behandelnden Volumina eingestellt werden.

Mit zwei hintereinandergeschalteten Filtern 1,1a gemäß der Ausführungsform von Abb. 7 kann die Eliminationsleistung gegenüber der Ein-Filter-Anordnung gemäß Abb. 2 noch verbessert werden.

Behandlungsbeispiele 1-3

Beispiel 1

In einem Batchversuch werden 18 ml porzines Plasma mit 2 ml Adsorbens in einen Kapillarplasmafilter auf Polypropylen-Basis (der Type P2 bzw. P2S der Firma Fresenius) mit einer Membranoberfläche von 0,5 m² vorgelegt. Der Sekundärkreislauf enthält Endotoxine in Form des Lipopolysaccharids von *Pseudomonas Aeruginosa* Serotype 10 Habs in einer Menge von 20 mg/ml Plasma. Der Gesamtproteingehalt beträgt 4,3 g/dl Plasma. Es wird bei 37°C inkubiert.

In Abb. 8 ist die relative Endotoxinaktivität in % gegenüber der Zeit aufgetragen, wobei die obere Linie als Kontrolle dient, d.h. der Sekundärkreislauf weist keine Adsorberteilchen auf. Die darunterliegenden Kurven beziehen sich auf Adsorberteilchen PEI (Polyethylenimin) bzw. PEI-Cellulose (Polyethylenimin-derivatisierte Cellulose-Beads) bzw. DEAE-Cellulose-Beads (Diethylaminoethyl-derivatisierte Cellulose Beads). Die Beads (ca. 10-20 µm) selber weisen eine hohe Adsorptionskapazität auf, was auf die hohe gutsmengen-bezogene Oberfläche der Kügelchen zurückzuführen ist.

Aus der Abb. 8 ist ersichtlich, daß in Abhängigkeit von den eingesetzten Beads mindestens die Hälfte der Endotoxinmenge eliminiert werden kann, wobei DEAE-Cellulose mehr als 90 % der Endotoxine innerhalb 10 Minuten entfernt.

Beispiel 2

In Abb. 9 ist eine ähnliche Endotoxinelimination dargestellt, wobei zwei Filter entsprechend der Ausführungsform von Abb. 7 eingesetzt werden. Die gesamte Filteroberfläche beträgt 0,3 m², wobei Hohlfasermembranen aus Polypropylen eingesetzt werden.

Es werden auf der Primärseite 1,7 l Humanplasma eingesetzt, dem 40 mg/ml Endotoxin von *Pseudomonas aeruginosa* bei 37°C inkubiert zugesetzt sind. Die volle Geschwindigkeit auf der Primärseite beträgt 0,2 l/min und auf der Sekundärseite 14 ml/min. Dem Sekundärkreislauf sind dabei 90 ml modifizierte PEI-Cellulose auf 120 ml isotonische Elektrolytlösung zugegeben.

Aus dem Diagramm ist ersichtlich, daß bei Zugabe der Microbeads (ca. 5-10 µm Durchmesser) die Endotoxinkonzentration steil abfällt, wobei dieser Abfall in zwei Tests dargestellt ist. Dabei ist ersichtlich, daß praktisch das gesamte Endotoxin innerhalb einer halben Stunde entfernt wird.

Beispiel 3

Es lassen sich mit dem erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren nicht nur Endotoxine, sondern eine Vielzahl von anderen Partikeln durch die Wahl geeigneter Adsorbentien entfernen. In Abb. 10 ist nun die Entfernung von Triglyceriden (LDL) in der Zwei-Filter-Version gemäß Abb. 7 dargestellt.

Es kommen wieder Polypropylenhohlfasermembranen mit einer Gesamtoberfläche von 0,3 m² zum Einsatz. Des gleichen werden im Primärkreislauf 1,7 l Humanplasma mit einem Gesamtproteingehalt von 5 g/dl bei 37°C mit einer Förderrate von 200 ml/min gepumpt. Die Sekundärseite enthält als Adsorbens unmodifizierte Cellulose-Beads (R 94/29), isotonische Elektrolytlösung, wobei das Adsorbens in Portionen von 140 ml bei 120, 160 bzw. 210 Minuten (vergl. die in der Abb. enthaltenen Pfeile) zugegeben wurde. Die Fördergeschwindigkeit auf der Sekundärseite beträgt dabei 14 l/min. Der Sekundärkreislauf enthält 300 ml Flüssigkeit.

Das LDL wird nach den üblichen Methoden bestimmt.

Aus Abb. 10 ist ersichtlich, wie der Gehalt an Triglyceriden im Primärkreislauf abnimmt in Abhängigkeit von der Zugabe der Adsorberbeads.

Patentansprüche

1. Anordnung zur Elimination von Substanzen aus Flüssigkeiten, insbesondere Blut, die mindestens einen an einen ersten Kreislauf, der die zu behandelnde Flüssigkeit aufweist, anschließbaren Membranfilter umfaßt, in dessen Sekundär- bzw. Filtratseite eine Adsorbentien enthaltende Suspension vorliegt, um die durch die Membran gelangenden Substanzen zu binden, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung einer Zirkulation (12) der die Adsorbentien enthaltenden Suspension (14) eine Pumpe (13,25) und Mittel zur Erzeugung regional auftretender unterschiedlicher positiver und negativer Transmembrandrücke am Membranfilter (1,1a) vorgesehen sind, die lokal unterschiedliche Flüssigkeitsaustauschvorgänge ermöglichen, und daß das Volumen des Sekundärkreislaufs 12 bilanziert gehalten ist.
2. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwei hintereinandergehaltene Membranfilter (1,1a) vorgesehen sind.
3. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Pumpe (13; 25) im Gegenstrom arbeitet.
4. Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Pumpe (13; 25) eine Förderleistung von 0,5-6 l/min, vorzugsweise 1-3 l/min aufweist.
5. Anordnung nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Förderung der Suspension vorgesehene Pumpe (13; 25) eine Zentrifugalpumpe ist, um durch die dadurch bewirkte niedrige mechanische Scherbelastung der suspendierten adsorbierenden Partikel die mechanische Schädigung derselben zu minimieren.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austausch der Reinigungssuspension eine Pumpenanordnung (20) mit zwei gleichartigen Fördereinrichtungen vorgesehen ist, die gleiche Mengen an Reinigungssuspension zu- und abführen.
7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 5, gekennzeichnet durch eine Ventilanordnung zur Konstanthaltung des Volumens, wobei zusätzlich vorzugsweise eine Pumpe zur Beschleunigung des Austauschs und/oder ein Sperrventil (19) zur Verhinderung von Durchmischung von verbraucher und neuer Reinigungssuspension vorgesehen sind.
8. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sämtliche mit der Reinigungssuspension in Kontakt kommende Teile zur einmaligen Verwendung bestimmt sind, wobei die verwendeten Pumpen aus einem wiederverwendbaren Antrieb (26) und einem zur einmaligen Verwendung bestimmten Pumpenkopf (25) bestehen.
9. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß im Primärkreislauf (11) nach dem Auslaß (4) der Primärseite (2) des Membranfilters (1) ein Detektor (23) zur Erkennung von Defekten des Filters, vorzugsweise Ultraschalldetektor, zwischengeschaltet ist, der Partikel, die in die Flüssigkeit des Primärkreislaufes (1) gelangt sind, erkennt.
10. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Maschenfilter (24) nach dem Auslaß (4) der Primärseite (2) des Membranfilters (1) geschaltet ist.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß im Primärkreislauf (11) nach dem Auslaß (4) der Primärseite (2) des

Membranfilters (17) ein magnetisches Feld aufbringbar ist und die Partikel (14) der Reinigungssuspension eine magnetisch aktive Substanz enthalten, so daß bei einem Defekt des Membranfilters (1) Partikel, die auf die Primärseite übertreten, durch eine Fangvorrichtung (30) abgefangen werden.

12. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß bei den Ein- und/oder Auslässen (3, 4, 5, 6) des Membranfilters (1) Drucksensoren (27) angebracht sind.
13. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungssuspension zusätzlich zu den pathophysiologisch relevanten Substanzen bindenden Partikeln (14) Wirkstoffe enthält, die durch den Austauschvorgang dem Hauptsystem zuführbar sind.
14. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 13, gekennzeichnet durch eine Steuereinrichtung, die eine unterschiedlich große Zufuhr und Abfuhr von Reinigungssuspension in und vom Sekundärkreis (12) ermöglicht.
15. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in die Verbindungsleitung (45) zwischen den Filtratkammern der Membranfilter (1) und (1a) eine regulierbare Klemme (46) eingeschaltet ist.

FIG. 1

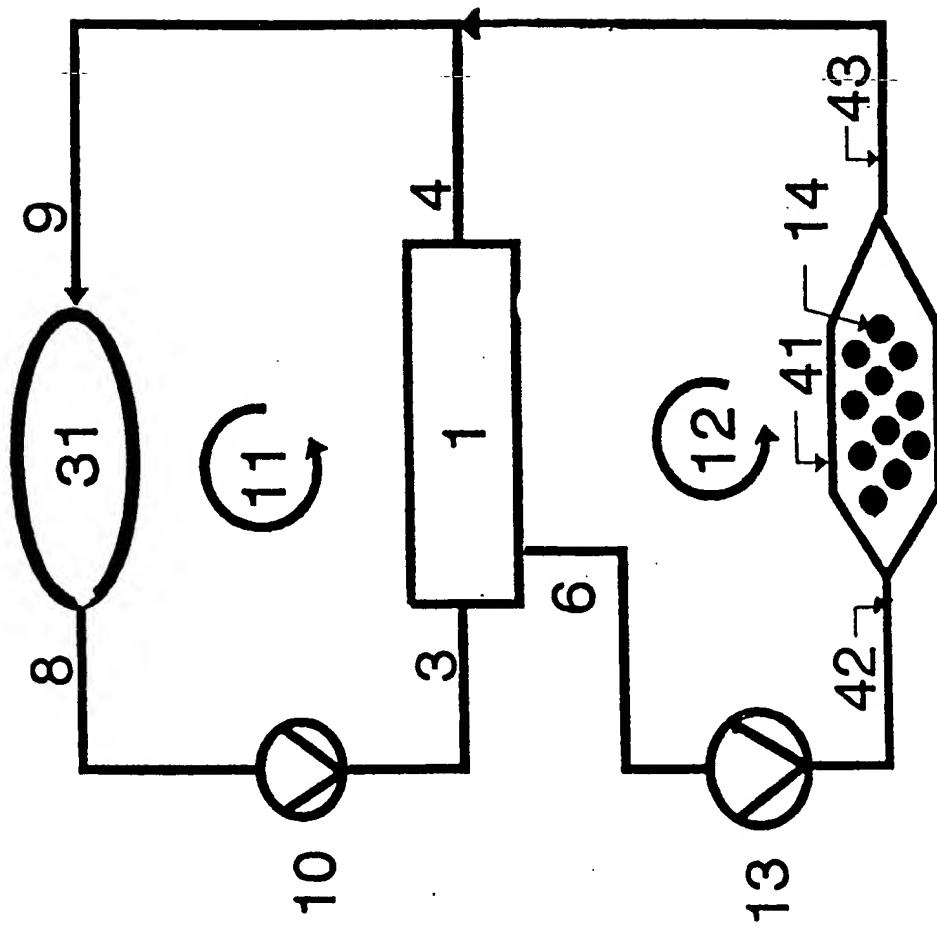


FIG. 2

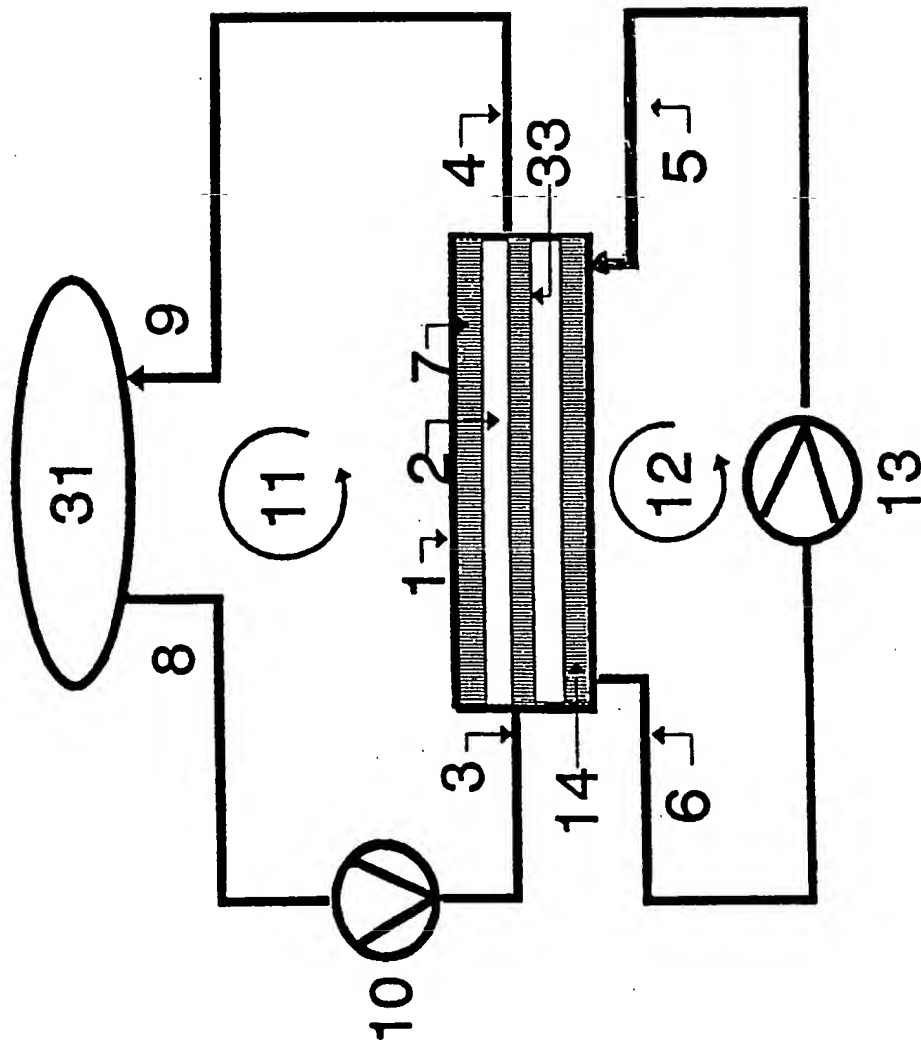
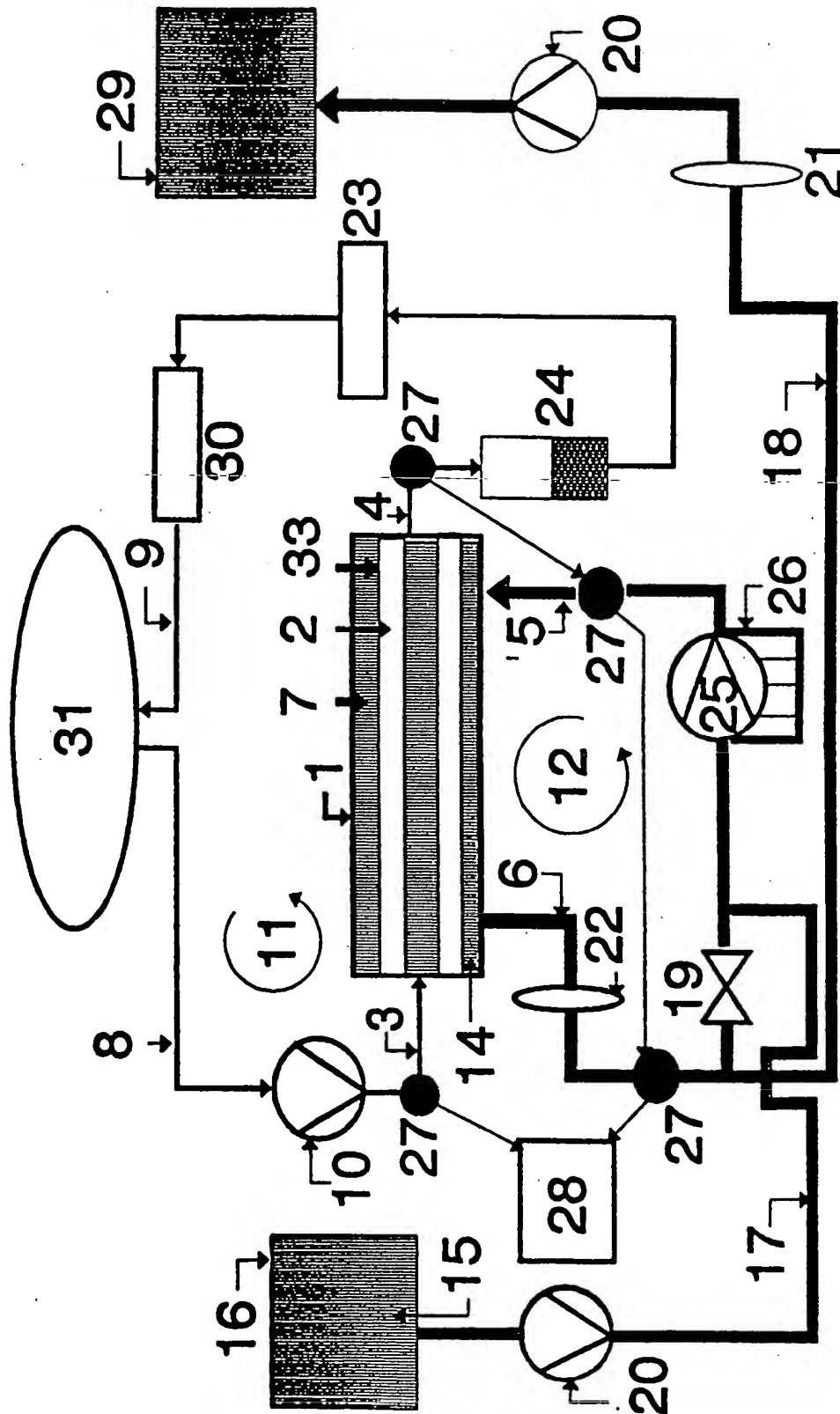


FIG. 3



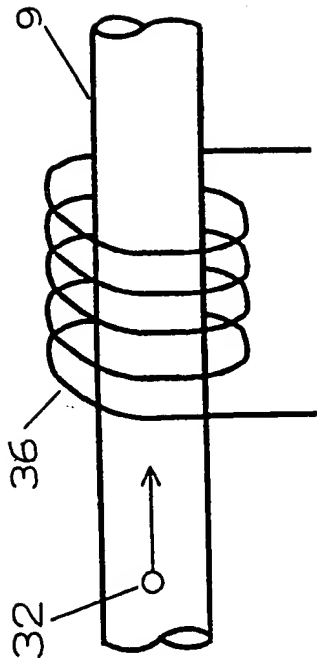


FIG. 4

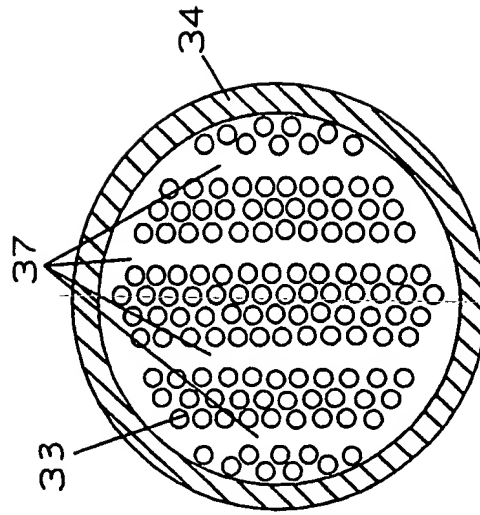


FIG. 6

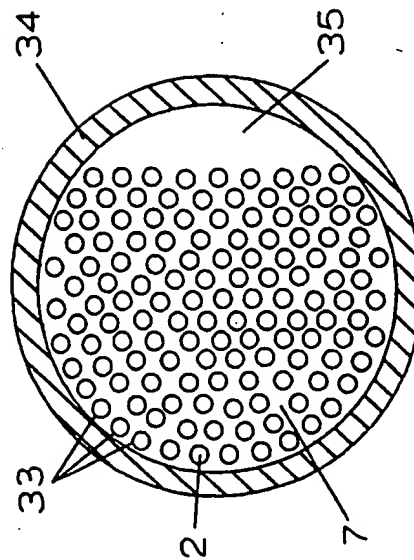


FIG. 5

FIG. 7

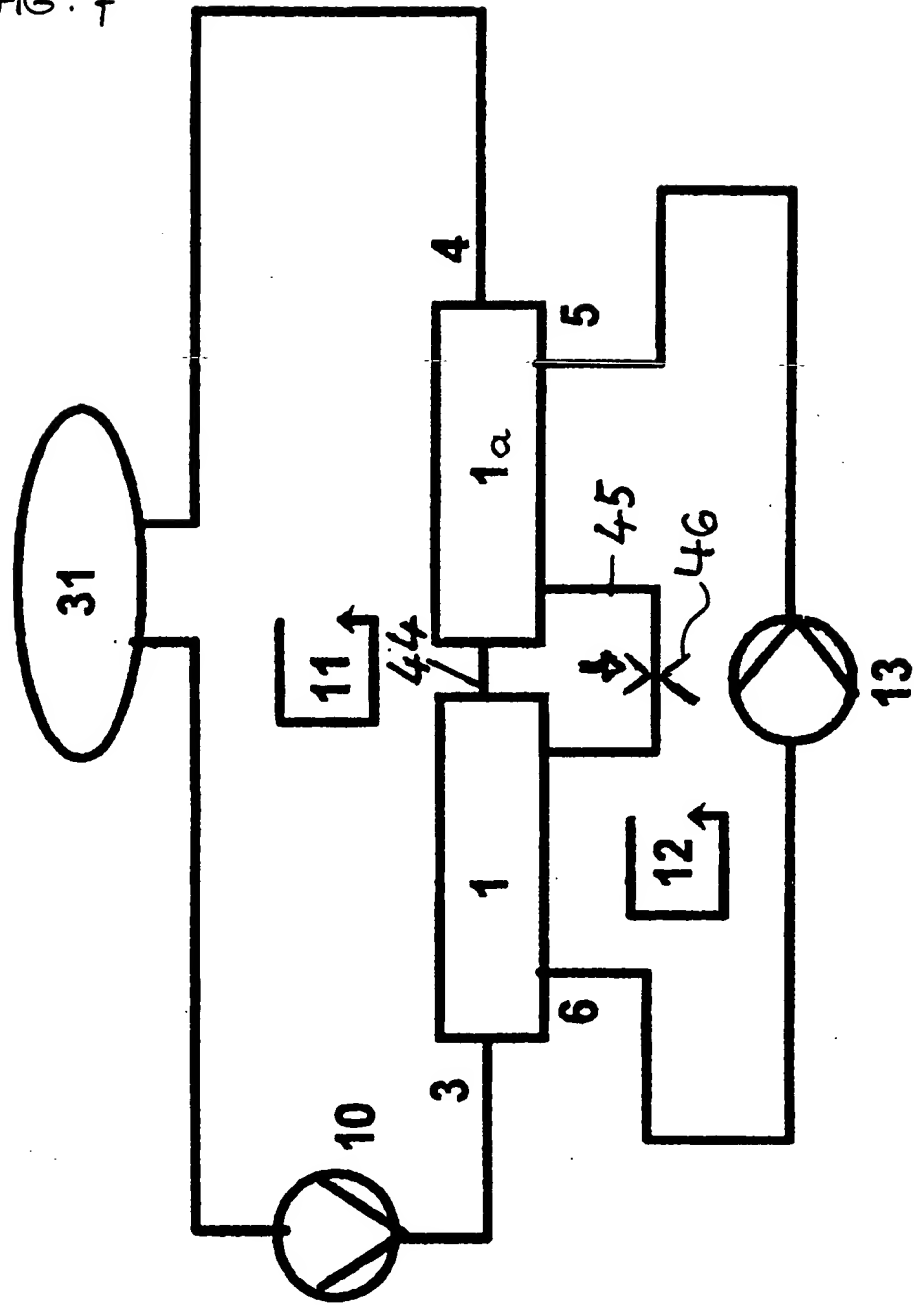


Abb. 8

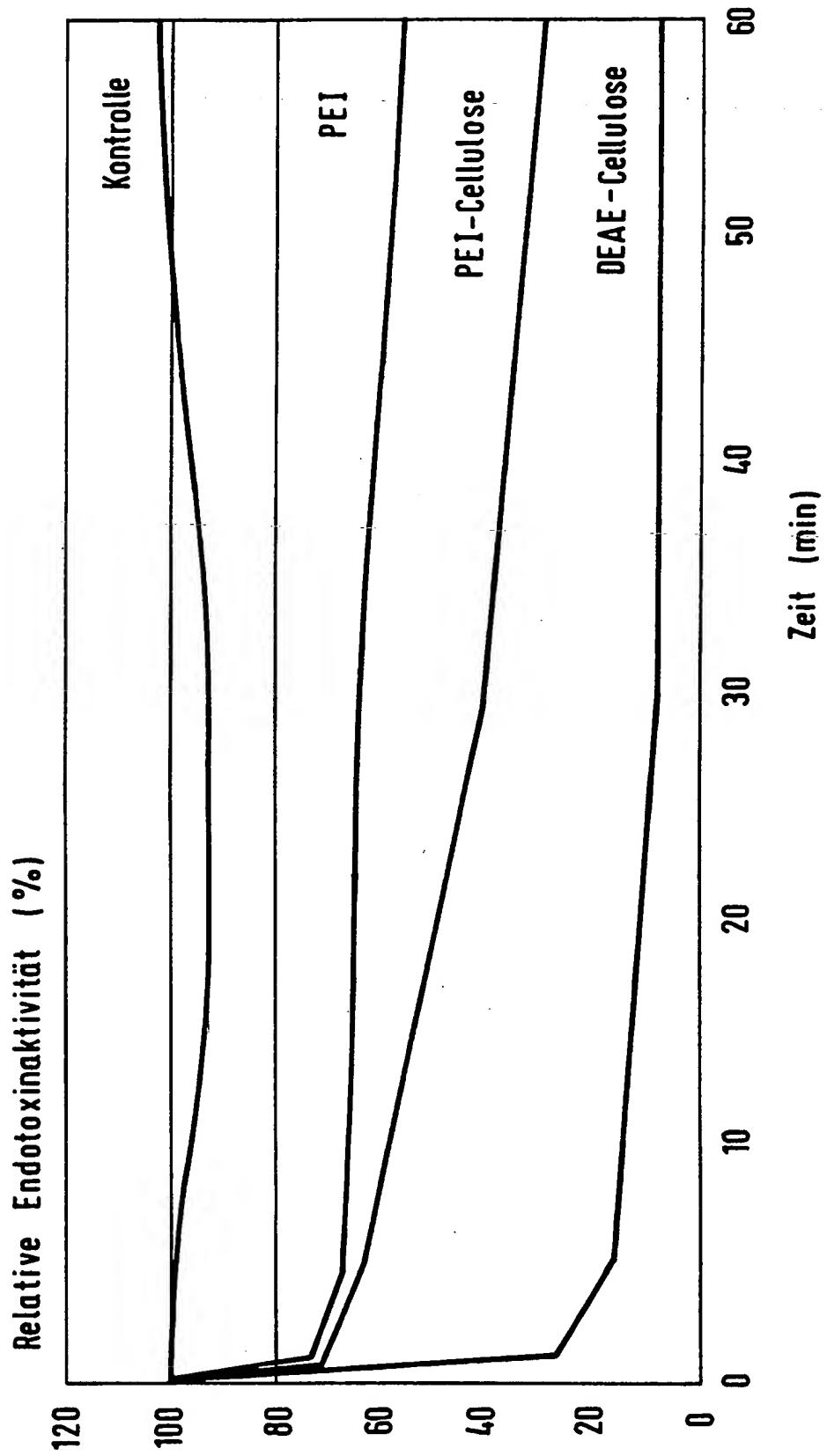


Fig. 9

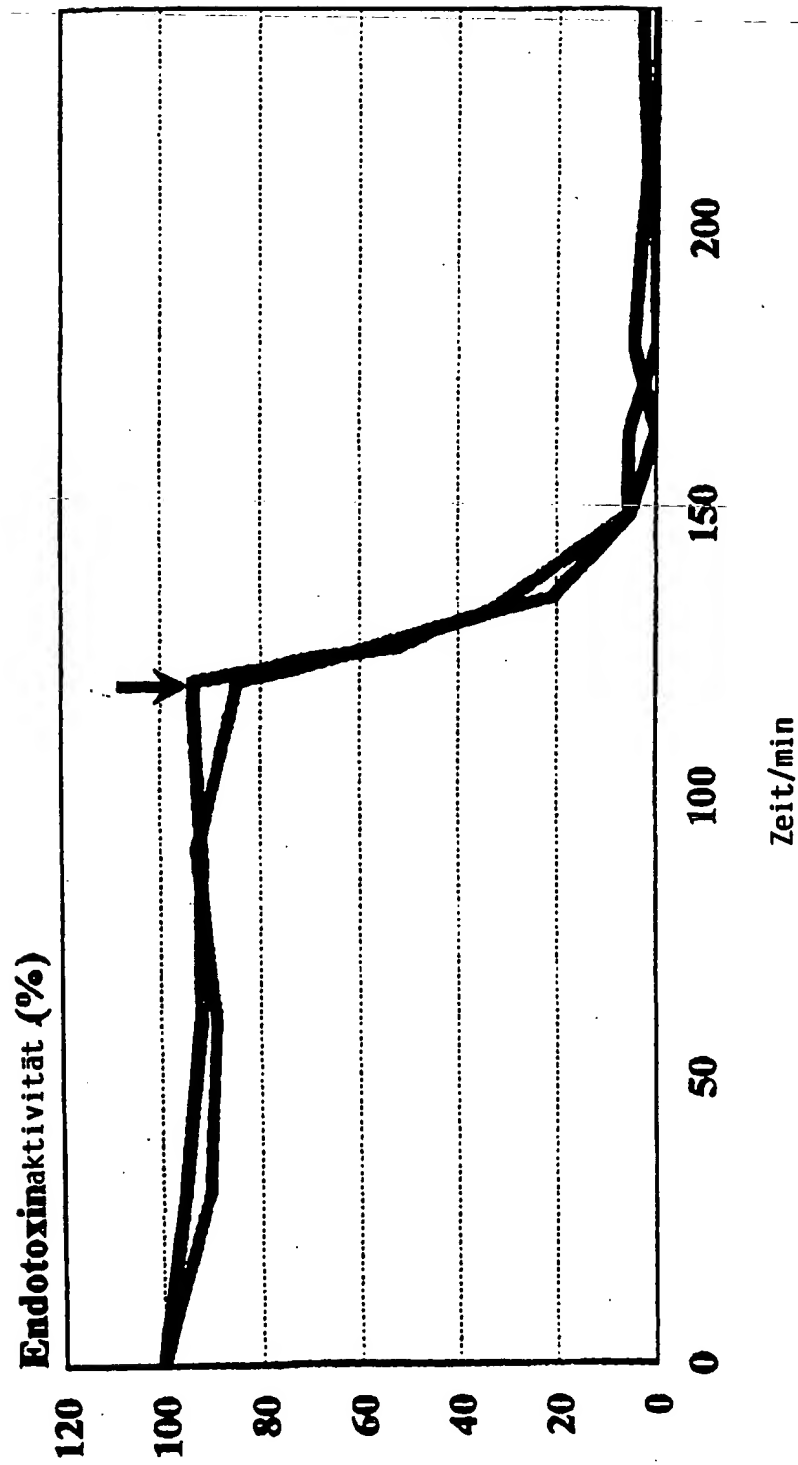
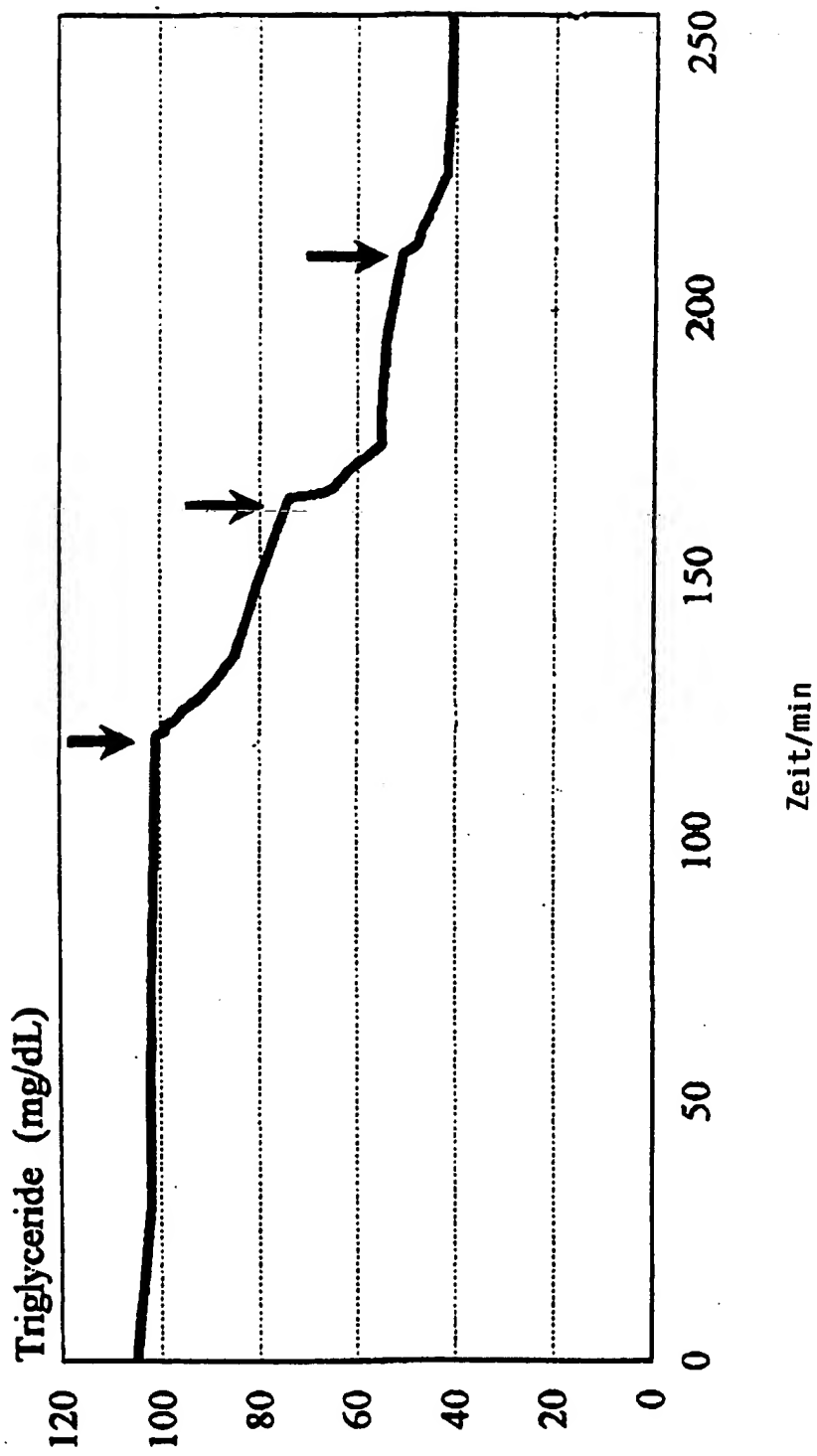


FIG. 10



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61M1/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61M A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US,A,3 963 613 (I CHIBATA) 15 June 1976 see column 6, line 56 - column 7, line 7 see column 8, line 16 - line 27 see figure 5B ---	1 6,7
Y	EP,A,0 143 178 (KANEKAFUCHI KAGAKU) 5 June 1985 see page 7, line 2 - page 8, line 4 see page 9, line 1 - page 10, line 16 see figures 3-5 ---	1-3
Y	US,A,5 078 885 (K MATSUMURA) 7 January 1992 cited in the application see the whole document --- -/--	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 1994

Date of mailing of the international search report

23.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vereecke, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR,A,2 472 936 (VSESOJUZNY NAUCHNO INSITUT) 10 July 1981 see page 7, line 31 - page 8, line 14 ---	6
Y	US,A,3 979 284 (A GRAINGER) 7 September 1976 see the whole document ---	7
A	US,A,3 619 423 (P GALLETTI) 9 November 1971 see column 2, line 18 - line 71 see figure 1 ---	1,2
A	US,A,4 024 059 (A SAUSSE) 17 May 1977 see the whole document ---	1
A	DE,A,41 13 602 (D FALKENHAGEN) 29 October 1992 -----	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-3963613	15-06-76	JP-A-	50098192	04-08-75
		JP-A-	50098193	04-08-75

EP-A-0143178	05-06-85	JP-C-	1635147	20-01-92
		JP-B-	2061265	19-12-90
		JP-A-	60036061	25-02-85
		AU-B-	570601	17-03-88
		AU-A-	3168184	14-02-85
		US-A-	4609461	02-09-86

US-A-5078885	07-01-92	US-A-	5328614	12-07-94

FR-A-2472936	10-07-81	NONE		

US-A-3979284	07-09-76	FR-A-	2193624	22-02-74
		AT-B-	351662	10-08-79
		AU-A-	5651773	05-12-74
		BE-A-	800447	04-12-73
		CA-A-	1014480	26-07-77
		CH-A-	579920	30-09-76
		DE-A, C	2328593	21-02-74
		GB-A-	1433794	28-04-76
		JP-C-	1238830	13-11-84
		JP-A-	49064291	21-06-74
		JP-B-	59000223	05-01-84
		LU-A-	67742	14-12-73
		NL-A-	7307481	04-02-74
		SE-B-	419288	27-07-81

US-A-3619423	09-11-71	NONE		

US-A-4024059	17-05-77	NONE		

DE-A-4113602	29-10-92	DE-A-	4209988	04-03-93

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61M1/34		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61M A61F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X Y	US,A,3 963 613 (I CHIBATA) 15. Juni 1976 siehe Spalte 6, Zeile 56 - Spalte 7, Zeile 7 siehe Spalte 8, Zeile 16 - Zeile 27 siehe Abbildung 5B ---	1 6,7
Y	EP,A,0 143 178 (KANEKAFUCHI KAGAKU) 5. Juni 1985 siehe Seite 7, Zeile 2 - Seite 8, Zeile 4 siehe Seite 9, Zeile 1 - Seite 10, Zeile 16 siehe Abbildungen 3-5 ---	1-3
Y	US,A,5 078 885 (K MATSUMURA) 7. Januar 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- -/--	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="width: 50%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"I." Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">13. Dezember 1994</div>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">23.12.94</div>
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Vereecke, A</div>

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FR,A,2 472 936 (VSESOJUZNY NAUCHNO INSITUT) 10. Juli 1981 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 14 ---	6
Y	US,A,3 979 284 (A GRAINGER) 7. September 1976 siehe das ganze Dokument ---	7
A	US,A,3 619 423 (P GALLETTI) 9. November 1971 siehe Spalte 2, Zeile 18 - Zeile 71 siehe Abbildung 1 ---	1,2
A	US,A,4 024 059 (A SAUSSE) 17. Mai 1977 siehe das ganze Dokument ---	1
A	DE,A,41 13 602 (D FALKENHAGEN) 29. Oktober 1992 -----	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3963613	15-06-76	JP-A- 50098192	04-08-75
		JP-A- 50098193	04-08-75
EP-A-0143178	05-06-85	JP-C- 1635147	20-01-92
		JP-B- 2061265	19-12-90
		JP-A- 60036061	25-02-85
		AU-B- 570601	17-03-88
		AU-A- 3168184	14-02-85
		US-A- 4609461	02-09-86
US-A-5078885	07-01-92	US-A- 5328614	12-07-94
FR-A-2472936	10-07-81	KEINE	
US-A-3979284	07-09-76	FR-A- 2193624	22-02-74
		AT-B- 351662	10-08-79
		AU-A- 5651773	05-12-74
		BE-A- 800447	04-12-73
		CA-A- 1014480	26-07-77
		CH-A- 579920	30-09-76
		DE-A, C 2328593	21-02-74
		GB-A- 1433794	28-04-76
		JP-C- 1238830	13-11-84
		JP-A- 49064291	21-06-74
		JP-B- 59000223	05-01-84
		LU-A- 67742	14-12-73
		NL-A- 7307481	04-02-74
		SE-B- 419288	27-07-81
US-A-3619423	09-11-71	KEINE	
US-A-4024059	17-05-77	KEINE	
DE-A-4113602	29-10-92	DE-A- 4209988	04-03-93

**PRIVILEGED AND CONFIDENTIAL**

The attached information is intended only for the use of the addressee(s) named below. If the reader of this message is not the intended recipient or the employee or agent responsible for delivering the message to the intended recipient(s), please note that any dissemination, distribution, or copying of this communication is strictly prohibited. Anyone who receives this communication in error should notify us immediately by telephone and return the original message to us at the address below, via the U.S. Mail.

Date:	Number of pages including cover sheet:
March 15, 2001	2

TO:

Name:	
William F. Stutts	
Company:	
Baker Botts L.L.P	
Fax No.:	Telephone No.:
512-322-8338	512-322-2542

FROM:

Name:	
Michelle Miller	
Company:	
Lyondell Chemical Company	
Fax No.:	Telephone No.:
(713) 309-4718	(713) 309-4935

COMMENTS:

Page 63 to Sumitomo Lease.

LYONDELL CHEMICAL COMPANY
P. O. Box 3646, Houston, Texas 77253-3646

knowledge, no Event of Default or Unmatured Event of Default has occurred and is continuing, or, if there is any such event, describing it and the steps, if any, being taken with respect thereto, and containing the computations and other information provided for therein.

(iii) Credit Agreement. Lessee shall (A) provide notice to Agent of any requests made by or to Lessee or any of its Affiliates for amendments, waivers or modifications to any term of the Credit Agreement and (B) deliver to Agent a copy of any such amendment, waiver or modification entered into.

(iv) Notice of Default. Forthwith upon learning of the occurrence of an Event of Default or Unmatured Event of Default, written notice thereof describing the same and the steps (if any) being taken by Lessee and its subsidiaries with respect thereto.

(v) Equipment Reports. On or before January 31, 1997 and on or before each January 31 thereafter during the term of this Lease, the Lessee will furnish to the Agent an accurate statement as of the preceding December 31 (a) showing the amount, description and numbers of the Items of Equipment then leased hereunder, the amount, description and numbers of all Items of Equipment that may have suffered an Event of Loss during the 12 months ending on such December 31 (or since the date of this Lease, in the case of the first such statement), at the request of the Agent, a list of Items of Equipment being repaired (other than running repairs) showing repairs being made to such Items and how long such Items have been out of service, and such other information regarding the condition or repair of the Equipment as the Agent may reasonably request, provided that in the event Items of Equipment have sustained heavy railroad damage which has not been repaired by such December 31, Lessee shall identify in the statement by number such Items of Equipment, and (b) stating that, in the case of all Equipment repainted during the period covered by such statement, the markings required by Section 9(h) hereof shall have been preserved or replaced.

(b) Other Agreements. The Lessee will not enter into any agreement containing any provision which would be violated or breached by the performance of its obligations under any Operative Document or under any instrument or document delivered or to be delivered by it under any Operative Document or in connection therewith.

(c) Access to Premises and Records. Upon reasonable notice, Lessee shall permit representatives of the Agent or a Lessor to have access to the financial records of Lessee and any Subsidiary and the premises of Lessee or any Subsidiary at reasonable times and to make such excerpts from such records as such representatives deem necessary in connection with their evaluation of the ability of Lessee to repay the Liabilities and perform its other obligations under the Operative Documents. Agent and each Lessor agrees to keep all information obtained by it pursuant to this Section 19(c) confidential except to the extent that (i) disclosure of such information has been requested by any bank regulatory authority to which it is subject or counsel